

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-235853
 (43)Date of publication of application : 18.09.1990

(51)Int.Cl.

C07C257/18
 A61K 31/24
 A61K 31/38
 A61K 31/44
 C07C279/18
 C07C311/13
 C07C311/46
 C07C311/47
 C07C323/62
 C07D213/75
 C07D333/24

(21)Application number : 02-019361

(22)Date of filing : 31.01.1990

(71)Applicant : F HOFFMANN LA ROCHE AG

(72)Inventor : ALIG LEO
 EDENHOFER ALBRECHT
 MUELLER MARCEL
 TRZECIAK ARNOLD
 WELLER THOMAS

(30)Priority

Priority number : 89 326
 89 4069

Priority date : 31.01.1989
 13.11.1989

Priority country : CH
 CH

(54) CARBOXYLIC ESTER DERIVATIVE

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compd. of formula I [wherein A is a group of formula II or III (wherein R₃ is H, lower alkyl, etc.), etc.; B is a group of formula IV or V (wherein R₄ is H, lower alkoxy, etc.), etc.; W is CH₂, CH₂CH₂, etc.; X is CONR₂, NR₂SO₃ (wherein R₂ is H, lower alkyl, etc.), etc.; Y is CH₂CH₂, OCH₂, etc.; Z is OCH₂, CH₂, etc.; R is H, lower alkyl, etc.; R₁ is amidino or guanidino; (a) and (c) are each 0 or 1; and (b) is 0-2].

EXAMPLE: Methyl p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]phenoxyacetate.

USE: A remedy for thrombosis, apoplexy, cardiac infarction, inflammation, arterial sclerosis, tumor, etc.

PREPARATION: The nitrile group of a compd. of formula VI (wherein R₅ is lower alkyl or benzyl) is converted into an amidino group by a known method to give a compd. of formula I.



II



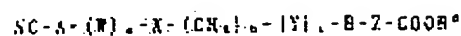
III



IV



V



VI

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

BEST AVAILABLE COPY

Searching PAJ

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

の化合物である。

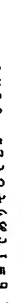
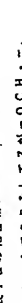
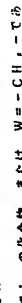
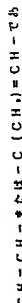
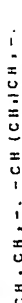
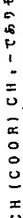
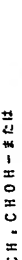
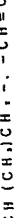
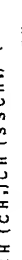
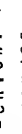
式Iの化合物の他の下位群の化合物は、式



の化合物である。

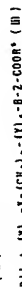
一般式Iの好ましい化合物は、直鎖における(W)、X、(CH₂)_n、(Y)、XおよびZ中に存在するC、O、NおよびS原子の総数が6である化合物である。

このような好ましい化合物の例は、



高に置換するか、または

(b) 一般式



(式中、A、B、W、X、Y、Z、R⁴、a、b

およびcは前述した意義を有し、R¹は保護

されたアミノまたはグアニジノ基を示す)の化

合物におけるアミノまたはグアニジノ基の保護

基を除去するか、または

(c) 一般式



(式中、A、B、W、X、Y、Z、R⁴、a、b

およびcは前述した意義を有し、R¹は保護

基を除去するか、または

場合分子中に存在するカルボキシル基は、エス

テルの形態にある)の化合物におけるアミノ基

を、グアニジノ基に置換するか、または

(d) 一般式



(式中、Eは塩基または誘導基を示すかまたは

C、O、Eは活性エステル基を示し、R¹、A、

Wおよびaは前述した意義を有する)の化合物を、

Iの期間に蒸水の化合物の吸湿性の結果として起

る。

式Iの化合物の生理学的に許容し得る塩の例

は、生理学的に許容し得る塩酸鹽、硫酸鹽、炭酸

または硝酸、または有機酸鹽例えばメタン硫酸

鹽、P-トールエン硫酸鹽、酢酸、トリフルオ

ロ酢酸、クエン酸、フマル酸、コハク酸または

サリチル酸との塩である。式Iの化合物は、ま

た、生理学的に許容し得る塩を形成する。

この型の塩の例は、アルカリ金属、アルカリ土類

金属、アンモニウムおよびアルキルアンモニウム

塩、例えば、Na、K、Caまたはトリメチルア

ンモニウム塩である。式Iの化合物は、また、双

性イオンの形態にあることができる。

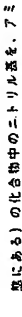
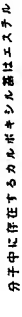
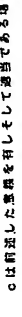
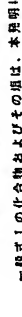
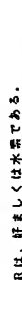
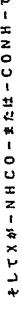
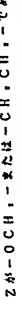
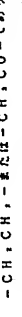
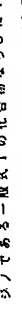
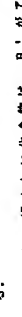
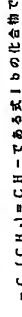
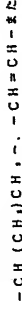
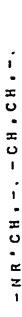
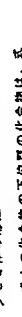
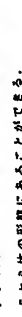
1層またはそれより多くの不斉C原子を含有す

る式Iの化合物は、材料体(エナンチオマー)、

ジアステレオマーまたはその混合物、例えば

ラセミ体の形態にあることができる。

式Iの化合物の下位群の化合物は、式



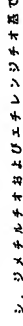
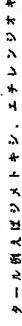
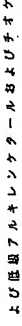
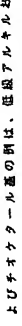
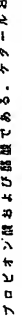
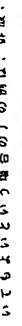
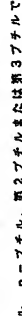
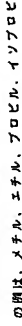
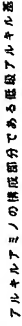
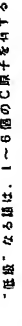
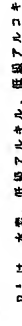
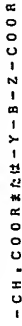
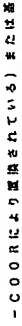
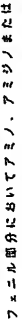
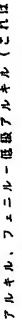
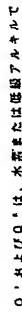
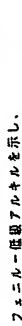
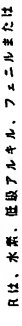
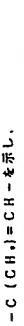
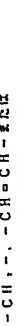
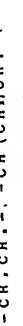
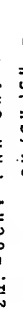
特開平2-235853 (3)

ルキル)アミノ-低級アルキルエーテルまたは低

級アルカンカルボン酸のエステルの形態にあって

る。

2は、-OCH₂-、NR⁴-CH₂-、



ベンチノエートを塩基性加水分解することに
よって、融点247～248℃(アセトニトリ
ル/水から)の水和物として(E)-5-(5-
-〔2-(p-アミジノベンゾアミド)エチル]
-2-カルボキシメチルキリフエニル)-4-ベン
チノ酸を得た。

例7

例1と同様にしてメチルp-〔2-(p-シア
ノベンゾアミド)エチル]-フェニルアセチ
トから、融点222～223℃(エタノールか
らの再結晶としてメチルp-〔2-(p-アミ
ジノベンゾアミド)エチル]フェニルアセチ
トを得た。

出発物質は、次のようにして製造した。

炭酸カリウム2.8gの存在下においてN、N
-ジメチルホルムアミド30ml中で、メチル4-
ヒドロキシフェニルアセチト1.85gをN-
ベンジルオキシカルボニル-2-アミジノ-エチル
アイソプロパノール3.05gと反応させ、100℃
で2時間後に、混合物を蒸発し、残留物を水およ

メタノール-〔2-(p-シアノベンゾアミド)
エチル]-2-アミジノフェニルアセチト
4.64g、ベンジルアセチト1.2ml、トリ
フェニルホスフィン5.2g、酢酸パラジウム
(II)5.2gおよびトリエチルアミン0.2ml
の混合物を、アルゴン下100℃で9時間加熱す
る。トリフェニルホスフィンおよび酢酸パラジウム
(II)を加えるようにして行う。次に、混合物
を蒸発し、残渣としてクロロメタンでうすめ
る。シリカゲル上でクロマトグラフィー処理し、
酢酸エーテル/石油エーテル(1:1)として、
ベージュ色の抽出物としてベンジル(E)-5-
-〔5-(2-(p-シアノベンゾアミド)エチ
ル)-2-カルボキシメチルキリフエニル]-4-
ベンチノエート480mgを得た。

例8

例2と同様にして、ベンジル(E)-5-〔5-
-〔2-(p-アミジノベンゾアミド)エチル]
-2-カルボキシメチルキリフエニル)-4-

ヒエーテルの間に分配し、メタノールによる抽
出を要する。粗生成物をクロマトグラフィー処
理して、無色の抽出物としてベンジル2-(p-
-アミジノベンゾアミド)エチルカルバ
メート2.1gを得る。

メタノール中のベンジル2-(p-アミジノ
-ベンチルオキシ)エチルカルバメート1gの
溶液を、10%Pd/炭素の存在下において昭和
まで水素添加する。伊達および残留物に得られた
残留物を、クロロホルムに溶解し、トリエチ
ルアミン0.75mlおよび4-シアノベンゾイル
クロライド680mgを加え、混合物を30分
間攪拌する。次に、0.5N水酸化ナトリウム溶
液、0.5N塩酸および水で洗滌し、乾燥し
て濃縮する。残留物を酢酸エチルから再結晶し
て、融点143～144℃のメチルp-〔2-
(p-シアノベンゾアミド)エチル]フェニル
アセチト620mgを得た。

例9

例2と同様にして、メチルp-〔2-(p-ア

ミジノベンゾアミド)エチル]フェニルアセ
チトの再結晶から、融点183～184℃
(水/アセトニトリル)の無色の結晶としてp
-〔2-(p-アミジノベンゾアミド)エチル]
シ]フェニルアセチトの再結晶を得た。

例9

例1と同様にして、メチルp-〔2-(p-シ
アノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチトから、融点221～222℃(エ
タノール)の無色の結晶としてメチルp-〔2-
(p-アミジノベンゾアミド)エチル]
シ]フェニルアセチトの再結晶を得た。

出発物質の製造

出発物質は、ベンジルオキシカルボニル基の水
素添加分解およびその後のトリエチルアミンの存
在下における4-シアノベンゾアミドカルボ
ライドとの反応によって、ベンジル2-(p-ア
ミジノベンゾアミド)エチルカルバメ
ートから得た。

例1と同様にして、メチルp-〔2-(p-ア
ミジノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチトの再結晶から、融点210～
211℃(水から)の無色の結晶としてp-〔2-
(p-アミジノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチトの再結晶としてp-〔2-
(p-アミジノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチトを得た。

例11

0～5℃のピリジン15mlおよびトリエチルア
ミン1.5ml中のメチルp-〔2-(p-シア
ノベンゾアミド)エチル]フェニルアセチ
ト1.49gの溶液に、酸化水素を60分
間通す。反応混合物を蒸発し、一度再結晶し次に真空中
で再結晶する。アセトニトリル1.65gを得る。
アセトニトリル15ml中で酸化メチル15mlとともに
3時間加熱濃縮する。反応混合物を、再び真空中
で再結晶し、残留物をクロロホルム120ml中に
おいて酢酸アンモニウム1.30gおよび酢酸
1.0mlと一緒に蒸発し、3日間攪拌する。留

留率/30%NH₄(1000:100:1)を使
用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理す
る。TLC-純粋フラクションをアセトニトリル/ヘキ
サンから再結晶して、融点148～149℃の無
色の結晶として得た。メチルp-〔2-(p-
シアノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチト1.95gを得た。

例12

エタノール100mlおよび1N水酸化ナトリウ
ム溶液50ml中のメチルp-〔2-(p-アミジ
ノベンゾアミド)エチル]フェニルアセチ
ト1.0gの溶液を、アルゴン下
で90分攪拌する。処理するために、後述を使
用して中和してpH6～7となし、そして混合物を
50℃までの温度で真空濃縮する。析出した結晶
を吸引ろ過し、そしてKOHで50℃で真空乾燥
する。融点282～283℃の結晶p-〔2-
(p-アミジノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチト1.70gを得た。

例13

例1と同様にして、メチルp-〔2-(p-ア

ミジノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチトの再結晶から、融点210～
211℃(水から)の無色の結晶としてp-〔2-
(p-アミジノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチトを得た。

0～5℃のピリジン15mlおよびトリエチルア
ミン1.5ml中のメチルp-〔2-(p-シア
ノベンゾアミド)エチル]フェニルアセチ
ト1.49gの溶液に、酸化水素を60分
間通す。反応混合物を蒸発し、一度再結晶し次に真空中
で再結晶する。アセトニトリル1.65gを得る。
アセトニトリル15ml中で酸化メチル15mlとともに
3時間加熱濃縮する。反応混合物を、再び真空中
で再結晶し、残留物をクロロホルム120ml中に
おいて酢酸アンモニウム1.30gおよび酢酸
1.0mlと一緒に蒸発し、3日間攪拌する。留

留率/30%NH₄(1000:100:1)を使
用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理す
る。TLC-純粋フラクションをアセトニトリル/ヘキ
サンから再結晶して、融点148～149℃の無
色の結晶として得た。メチルp-〔2-(p-
シアノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチト1.95gを得た。

出発物質は、ピリジン中でメチルp-〔(S)
-2-アミジノベンゾアミド]フェニルアセチト1.0g
の溶液を、10%Pd/炭素の存在下において昭和
まで水素添加する。伊達および残留物に得られた
残留物を、クロロホルムに溶解し、トリエチ
ルアミン0.75mlおよび4-シアノベンゾイル
クロライド680mgを加え、混合物を30分
間攪拌する。次に、0.5N水酸化ナトリウム溶
液、0.5N塩酸および水で洗滌し、乾燥し
て濃縮する。残留物を酢酸エチルから再結晶し
て、融点143～144℃のメチルp-〔2-
(p-シアノベンゾアミド)エチル]フェニル
アセチト620mgを得た。

例14

例2と同様にして、メチルp-〔2-(p-ア
ミジノベンゾアミド)エチル]フェ
ニルアセチトの再結晶から、融点221～222℃(エ
タノール)の無色の結晶としてメチルp-〔2-
(p-アミジノベンゾアミド)エチル]
シ]フェニルアセチトの再結晶を得た。

ル] フェノキシベンゼン 340 mg を得た。

例 23

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 460 mg から、白色の粉末として、純粋なメチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 250 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3375, 3078, 1751, 1680, 1599, 1511, 1333, 1217, 1170, 832 cm⁻¹。

出発物質は、クロロホルム中における二酸化アセチルによるメチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼンの酸化によって得た。元素分析 160~162°C (アセトン/ヘキサンから)。

例 24

例 12 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 160~162°C (アセトン/ヘキサンから)。

例 21

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 650 mg から、融点 215~218°C の結晶性メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 450 mg を得た。

出発物質は、ピリジン中でメチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 123~125°C および p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 140~142°C (アセトン/ヘキサンから)。

例 22

例 12 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 450 mg から、融点 250°C 以上の結晶性 p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 110~112°C (アセトン/ヘキサンから)。

ノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 180 mg から、結晶性結晶性の p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 80 mg を得た。NMR 帯 2.49, 2.50, 3.30, 4.44 (d), 4.35 ppm。

例 25

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 270~271°C (分) の結晶性結晶性のメチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 120 mg を得た。

出発物質は、クロロホルム中における二酸化アセチルによるメチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 260 mg から、結晶性無定形の p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 150 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3431, 3036, 1688, 1608, 1572, 1511, 1419, 1321, 1152, 831 cm⁻¹。

例 26

メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 80 mg から、融点 200~203°C の結晶性結晶性の p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 80 mg を得た。

特開平2-235853 (11)

例 14 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 650 mg から、融点 215~218°C の結晶性メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 450 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3277, 2842, 1682, 1609, 1512, 1421, 1335, 1227, 1156, 823 cm⁻¹。

例 17

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 400 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3348, 3031, 1758, 1678, 1607, 1510, 1340, 1210, 1159, 852, 724, 697 cm⁻¹。

[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 300 mg を得た。

出発物質は、ピリジン中でメチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 123~125°C および p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 126~129°C (アセトン/ヘキサンから)。

例 20

例 12 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 275~276°C (分) の結晶性結晶性の p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 240 mg を得た。

例 19

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 660 mg から、融点 227°C (分) の結晶性メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 660 mg を得た。

3342, 3102, 1680, 1609, 1510, 1324, 1206, 1161, 847 cm⁻¹。

例 15

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 700 mg から、融点 215~218°C の結晶性メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 450 mg を得た。IR 帯 (KBr) 3372, 3136, 3047, 1754, 1682, 1610, 1519, 1341, 1219, 1159, 828 cm⁻¹。

出発物質は、室温でジメチルエタナミン中においてメチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 700 mg から、融点 108~109°C (アセトン/ヘキサンから)。

例 16

出発物質は、室温でジメチルエタナミン中においてメチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼンアミドアセチル] フェノキシベンゼン 700 mg から、融点 108~109°C (アセトン/ヘキサンから)。

例 18

例 12 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 275~276°C (分) の結晶性結晶性の p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 240 mg を得た。

例 19

例 11 におけるようにして、メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 660 mg から、融点 227°C (分) の結晶性メチル p-[2-(p-アミジノ-N-ベンジルフェニル)フェニル]フェノキシベンゼン 660 mg を得た。

から、融点250℃以上の結晶性結晶性のp-[3-(p-アミノジノフェニルホルンアミド)プロピル]フェニル酢酸340mgを得た。

例47

例11におけるようにして、メチルp-[2-(4-シアノ-3-ピリジンアミド)エチル]フェニル酢酸セテート1.0gから、結晶性無定形のメチルp-[2-(4-アミノ-3-ピリジンアミド)エチル]フェニル酢酸セテート塩酸塩890mgを得た。IR帯(KBr) 3430, 3242, 3063, 1762, 1695, 1643, 1515, 1437, 1215, 1081cm⁻¹。

出発物質は、6-シアノニコチン酸(融点184~186℃)を、4-エチルホルンアセテートの存在下において、エチルクロロホルムと反応させて、次にナトリウムジクロロリン酸で反応させて、メチルp-[2-(4-アミノ-3-ピリジンアミド)エチル]フェニル酢酸セテート塩酸塩と反応させることによって得た。融点147~149℃(アセトン/ヘキサン)。

で塩化メチレン中でメチル4-(2-アミノエチル)ヒドロキシナメート塩酸塩をp-シアノベンゾイルクロライドと反応させることによって得た。融点142~144℃。

例42

例12におけるようにして、メチルp-[2-(p-アミノベンズアミド)エチル]ヒドロキシナメート塩酸塩490mgから、融点230℃以上の結晶性結晶性のp-[3-(p-アミノベンズアミド)エチル]ヒドロキシナメート塩酸塩430mgを得た。

例43

例11におけるようにして、メチルp-[3-(p-シアノベンズアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩1.0gから、結晶性メチルp-[3-(p-アミノベンズアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩0.75gを得た。IR帯(KBr) 3261, 3059, 1734, 1680, 1638, 1545, 1484, 1436, 1155, 1014, 863cm⁻¹。

(p-シアノフェニルホルンアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート1.0gから、結晶性無定形のメチルp-[3-(p-アミノフェニルホルンアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩510mgを得た。IR帯(KBr) 3420, 3257, 3105, 1718, 1659, 1775, 1520, 1477, 1339, 1227, 1152, 851, 806cm⁻¹。

出発物質は、塩化メチレン中において、メチルp-[3-(p-アミノベンズアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩(融点168~171℃)をp-シアノベンゾイルクロライドと反応させることによって得た。融点149~151℃(アセトン/ヘキサン)。

例46

例12におけるようにして、メチルp-[3-(p-アミノフェニルホルンアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩(例45)510mgから、融点230~232℃。

例12におけるようにして、エチル(RS)-5-[3-(RS)-2-(p-アミノベンズアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩(例39)320mgから、無色の無定形の(RS)-5-[3-(RS)-2-(p-アミノベンズアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩260mgを得た。IR帯(KBr) 3282, 2928, 1633, 1557, 1499, 1401, 1155, 869, 698cm⁻¹。

例41

例11におけるようにして、メチルp-[2-(p-シアノベンズアミド)エチル]ヒドロキシナメート770mgから、結晶性メチルp-[2-(p-アミノベンズアミド)エチル]ヒドロキシナメート塩酸塩530mgを得た。IR帯(KBr) 3297, 3088, 1735, 1682, 1633, 1548, 1487, 1295, 1172, 864cm⁻¹。

出発物質は、トリエチルアミンの存在下において、塩化メチレン中においてトリエチルアミンの存在下において、メチル4-(3-アミノプロピル)フェニル酢酸セテート塩酸塩(融点168~171℃)をp-シアノベンゾイルクロライドと反応させることによって得た。融点122~124℃(アセトン/ヘキサン)。

例44

例12におけるようにして、メチルp-[3-(p-アミノベンズアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩550mgから、無定形の粉末としてp-[3-(p-アミノベンズアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩420mgを得た。IR帯(KBr) 3498, 2923, 1670, 1643, 1545, 1517, 1389, 1280, 1136, 839, 707cm⁻¹。

例45

例11におけるようにして、メチルp-[3-(p-アミノベンズアミド)プロピル]フェニル酢酸セテート塩酸塩(例45)510mgから、融点230~232℃。

例48

例12におけるようにして、メチルp-[2-(4-アミノ-3-ピリジンアミド)エチル]フェニル酢酸セテート塩酸塩(例47)800mgから、結晶性結晶性のp-[2-(4-アミノ-3-ピリジンアミド)エチル]フェニル酢酸セテート塩酸塩200mgを得た。融点200℃。

例49

例11におけるようにして、メチルp-[2-(p-シアノベンズアミド)エチル]ヒドロキシナメート770mgから、結晶性メチルp-[2-(p-アミノベンズアミド)エチル]ヒドロキシナメート塩酸塩530mgを得た。IR帯(KBr) 3010, 2945, 1794, 1682, 1612, 1514, 1495, 1205, 1018, 851cm⁻¹。

出発物質は、p-シアノベンゾイルクロライドをメチルN,N-ピペリン-4-(2-アミノエチル)ヒドロキシナメート塩酸塩と反応させてp-[2-(p-シアノベンズアミド)エチル]フェニル酢酸セテート塩酸塩(融点169~172℃)を得た。次にアセトン中でプロモクロム/クロム酸でエーテル化することによって、出発物質を得た。融点140~143℃(アセトン/ヘキサン)。

例52

例12におけるようにして、メチルp-[2-(p-アミノベンズアミド)エチル]フェニル酢酸セテート塩酸塩570mgから、p-[2-(p-アミノベンズアミド)エチル]フェニル酢酸セテート塩酸塩450mgを得た。融点250℃。

例53

例11におけるようにして、メチルp-[2-(p-シアノベンズアミド)エチル]フェニル酢酸セテート塩酸塩(例48)800mgから、結晶性結晶性のp-[2-(p-アミノベンズアミド)エチル]フェニル酢酸セテート塩酸塩570mgを得た。融点230~232℃。

3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル

(R) - N-ベンジルオキシカルボニル-N-ベンジルシメチルエステルを、例3に記載した方法と同様な方法で、炭化カリウム存在下においてブチルアルコールと反応させてN-ベンジルオキシカルボニル-N-3-[p-(N-ベンジルシメチルボニル)フェニル]フェニル-1-D-アラニンメチルエステルを合成することができ、この褐色の油を、5%パラジウム炭素の添加後、硫酸溶液中において、大気圧室温でメタノール中で水素添加する。伊達および加納の除去後、褐色の油の形態の3-[p-(N-ベンジルシメチルボニル)フェニル]フェニル-1-D-アラニンメチルエステルを得ることが出来る。

223.1, 1752, 1645 cm⁻¹.

例82

例1に記載したようなジメチル[4-(p-シアノ-N-メチルベンズアミド)アセチル-2-オ-フェニレンジエチル]シアセチル1.4gの反応後および水/メタノール(100:0)を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィー処理後、融点4:1を使用したシリカゲル上のクロマトグラフィー処理後、融点177~178℃のジメチル[4-(p-アミジノ-N-メチルベンズアミド)アセチル-2-オ-フェニレンジエチル]シアセチル20.5gを得た。

発光物質の製造

(1) 4-シアノベンゾイルクロライド 1.65gを、DMF/ピリジン(10:3) 26ml中のアドレナロン塩酸塩2.17gの溶液に加える。1時間後に、反応混合物を水-氷に追加し、混合物を2N塩酸で酸性化し、35分攪拌する。そして沈澱した結晶を濾去す。CH₂Cl₂/CH₃OH(100:0)~98:2)を使用してシリカゲル上でクロマトグラフィー処理して、融点223~225℃(分解)のα-(p-シアノ-N-メチルベンズアミド)-3,4-ジヒドロキシ-アセチルフェニル 1.06gを得た。

(2) アセチル50μl中のα-(p-シアノ-N-メチルベンズアミド)-3,4-ジヒドロキシ-アセチルフェニル 3.9gの溶液を、炭酸カリウム4.3, 4.7gの存在下において65℃で1時間加熱する。それから、真空中で、プロモキシメチル 4.8gを添加する。反応混合物を真空中で12時間加熱して50℃で6時間濃縮する。次に、溶液を除去し、残った固体を水-氷と一緒に攪拌し、析出した沈澱を濾去する。ゴム状の固体をエーテル/酢酸エチル(2:1)から再結晶して、融点115~117℃の無色の結晶[4-(p-シアノ-N-メチルベンズアミド)アセチル-2-オ-フェニレンジエチル]シアセチル4.4gを得た。

例83

10%水性酢酸20ml中のジメチル[4-(p-

(R, S)-ア-ラニル]フェノキシ酢酸塩 25.0gを得た。

例86

例11におけるようにして、メチルp-[2-(p-シアノ-N-(p-カルボメチルベンジル)ペンズアミド)-1-ヒドロキシエチル]フェノキシ酢酸塩を得た。IR帯(KBr) 2922, 2853, 1744, 1718, 1680, 1608, 1511, 1461, 1281, 1110, 1016, 857 cm⁻¹。

例85

メチルp-[p-アミジノベンゾイルアラニル]フェノキシ酢酸塩(例84) 500mgを、2N塩酸10ml中で0~5℃で1時間攪拌する。沈澱した結晶を濾去し、そして真空中で乾燥する。融点148~151℃の純粋な結晶を得た。

例87

例12におけるようにして、メチルp-[2-(p-アミジノ-N-(p-カルボメチルベンジル)ペンズアミド)-1-ヒドロキシエチル]フェノキシ酢酸塩(例86) 190mgから無色の無定形のp-[2-(p-アミジノ-N-(p-カルボメチルベンジル)ペンズアミド)-1-ヒドロキシエチル]フェノキシ酢酸塩 110mgを得た。IR帯(KBr) 3387, 2933, 1685, 1610, 1510, 1412, 1222, 1177, 1064, 1016 cm⁻¹。

例88

例12におけるようにして、メチルp-[2-(p-アミジノ-N-(p-カルボメチルベンジル)ペンズアミド)-1-ヒドロキシエチル]フェノキシ酢酸塩(例86) 190mgから無色の無定形のp-[2-(p-アミジノ-N-(p-カルボメチルベンジル)ペンズアミド)-1-ヒドロキシエチル]フェノキシ酢酸塩 110mgを得た。IR帯(KBr) 3387, 2933, 1685, 1610, 1510, 1412, 1222, 1177, 1064, 1016 cm⁻¹。

例89

例12におけるようにして、メチルp-[2-(p-アミジノ-N-(p-カルボメチルベンジル)ペンズアミド)-1-ヒドロキシエチル]フェノキシ酢酸塩(例86) 190mgから無色の無定形のp-[2-(p-アミジノ-N-(p-カルボメチルベンジル)ペンズアミド)-1-ヒドロキシエチル]フェノキシ酢酸塩 110mgを得た。IR帯(KBr) 3387, 2933, 1685, 1610, 1510, 1412, 1222, 1177, 1064, 1016 cm⁻¹。

例89
 出発物質は、1, 2-ジメチルキシタン中でメ
 チル p -[2-(p -シアノベンズアミド)-
 1-ヒドロキシエチル]フェノキシセサート
 (例21)をブチリチウム/炭化メチルと反
 応させることによって得た。IR帯(KBr)
 3350, 2933, 2230, 1759,
 1655, 1610, 1511, 1176,
 1081, 834 cm^{-1} 。
 例91
 例12におけるようにして、メチル p -
 [(RS)-2-(p -シアノベンズアミ
 ド)-1-メチルエチル]フェノキシセサ
 ート塩 (例90) 63 mg から p -[(RS)
 -2-(p -シアノベンズアミド)-1-
 メチルエチル]フェノキシセサート 33 mg を得
 た。IR帯(KBr) 3270, 2932,
 1674, 1609, 1511, 1482,
 1424, 1336, 1235, 1105,
 721 cm^{-1} 。
 例92
 例11におけるようにして、メチル p -
 [(RS)-2-(p -シアノベンズアミド)-
 1-メチルエチル]フェノキシセサート
 (例90) 63 mg から p -[(RS)
 -2-(p -シアノベンズアミド)-1-メチル
 エチル]フェノキシセサート 33 mg を得
 た。IR帯(KBr) 3252, 3052,
 1756, 1681, 1643, 1546,
 1485, 1211, 1078, 714 cm^{-1} 。

(E)メチル p -[(E)-2-(p -シア
 ノベンズカルバモイル)ビニル]フェノキシ
 セサート
 例95
 例11と同様にして、メチル p -[2-(p -
 シアノフェニル)-2-オキサゾリジン-5-
 イル]フェノキシセサート 114 mg から、メチル
 p -[(E)-2-(p -シアノベンズアミ
 ド)ビニル]フェノキシセサート塩 38 mg
 を得た。IR帯(KBr) 3424, 1747,
 1609, 1508, 1484, 1437,
 1216, 1177, 1080 cm^{-1} 。
 出発物質は、前項においてキレン中でメチル
 p -[(RS)-1-ヒドロキシ-2-(p -シ
 アノベンズアミド)エチル]フェノキシセサ
 ート (例21) を酸性アルミナで処理することによ
 り得た。
 例96
 例11と同様にして、メチル p -[(RS)
 -1-シアノベンズアミド]-2-(p -シアノベンズ
 アミド)エチル]フェノキシセサート塩 580 mg を得た。IR
 帯(KBr) 3382, 3042, 1680,
 1609, 1511, 1405, 1210,
 1074 cm^{-1} 。
 例99
 例11と同様にして、メチル p -[2-(p -
 シアノベンズアミド)エチル]フェノキシセサ
 ート塩 580 mg を得た。IR
 帯(KBr) 3382, 3042, 1680,
 1609, 1511, 1405, 1210,
 1074 cm^{-1} 。
 例99
 例11と同様にして、メチル p -[2-(p -
 シアノベンズアミド)エチル]フェノキシセサ
 ート塩 580 mg を得た。IR
 帯(KBr) 3382, 3042, 1680,
 1609, 1511, 1405, 1210,
 1074 cm^{-1} 。

例85におけるようにして、メチル p -[(all
 -RS)-2-(p -シアノベンズアミド)-
 1-メチルエチル]フェノキシセサ
 ート塩 (例84 (b)) 100 mg から、 p -
 [(all-RS)-2-(p -シアノベンズア
 ミド)-1-メチルエチル]フェノキシ
 セサート 90 mg を得た。IR帯(KBr)
 3042, 2926, 1679, 1638,
 1541, 1508, 1482, 1210,
 1177, 1072, 858 cm^{-1} 。
 例93
 例11と同様にして、メチル p -[(RS)-
 2-(p -シアノベンズアミド)-1-(p -シ
 アルアミド)エチル]フェノキシセサ
 ートから、メチル p -[(RS)-2-(p -
 アミド)エチル]フェノキシセサート塩
 580 mg を得た。
 出発物質は、1, 2-ジメチルキシタン中でメ
 チル p -[2-(p -シアノベンズアミド)-1-
 1-ヒドロキシエチル]フェノキシセサ
 ート (例21) をブチリチウム/炭化メチルと反
 応させることによって得た。IR帯(KBr)
 3350, 2933, 2230, 1759,
 1655, 1610, 1511, 1176,
 1081, 834 cm^{-1} 。
 例91
 例12におけるようにして、メチル p -
 [(RS)-2-(p -シアノベンズアミ
 ド)-1-メチルエチル]フェノキシセサ
 ート塩 (例90) 63 mg から p -[(RS)
 -2-(p -シアノベンズアミド)-1-
 メチルエチル]フェノキシセサート 33 mg を得
 た。IR帯(KBr) 3270, 2932,
 1674, 1609, 1511, 1482,
 1424, 1336, 1235, 1105,
 721 cm^{-1} 。
 例92
 例11におけるようにして、メチル p -
 [(RS)-2-(p -シアノベンズアミド)-
 1-メチルエチル]フェノキシセサート
 (例90) 63 mg から p -[(RS)
 -2-(p -シアノベンズアミド)-1-メチル
 エチル]フェノキシセサート 33 mg を得
 た。IR帯(KBr) 3252, 3052,
 1756, 1681, 1643, 1546,
 1485, 1211, 1078, 714 cm^{-1} 。

(E)メチル p -[(E)-2-(p -シア
 ノベンズカルバモイル)ビニル]フェノキシ
 セサート
 例95
 例11と同様にして、メチル p -[2-(p -
 シアノフェニル)-2-オキサゾリジン-5-
 イル]フェノキシセサート 114 mg から、メチル
 p -[(E)-2-(p -シアノベンズアミ
 ド)ビニル]フェノキシセサート塩 38 mg
 を得た。IR帯(KBr) 3424, 1747,
 1609, 1508, 1484, 1437,
 1216, 1177, 1080 cm^{-1} 。
 出発物質は、前項においてキレン中でメチル
 p -[(RS)-1-ヒドロキシ-2-(p -シ
 アノベンズアミド)エチル]フェノキシセサ
 ート (例21) を酸性アルミナで処理することによ
 り得た。
 例96
 例11と同様にして、メチル p -[(RS)
 -1-シアノベンズアミド]-2-(p -シアノベンズ
 アミド)エチル]フェノキシセサート塩 580 mg を得た。IR
 帯(KBr) 3382, 3042, 1680,
 1609, 1511, 1405, 1210,
 1074 cm^{-1} 。
 例99
 例11と同様にして、メチル p -[2-(p -
 シアノベンズアミド)エチル]フェノキシセサ
 ート塩 580 mg を得た。IR
 帯(KBr) 3382, 3042, 1680,
 1609, 1511, 1405, 1210,
 1074 cm^{-1} 。
 例99
 例11と同様にして、メチル p -[2-(p -
 シアノベンズアミド)エチル]フェノキシセサ
 ート塩 580 mg を得た。IR
 帯(KBr) 3382, 3042, 1680,
 1609, 1511, 1405, 1210,
 1074 cm^{-1} 。

特開平2-235853 (31)

第1頁の続き

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)